



EXPRESS MAIL CERTIFICATE

3/13/02

Label No. 039139498US

I hereby certify that, on the date indicated above, this paper or fee was deposited with the U.S. Postal Service & that it was addressed for delivery to the Assistant Commissioner for Patents, Washington, DC 20231 by "Express Mail Post Office to Addressee" service.

D BARK

Name (Print)

[Signature]

Signature

PLEASE CHARGE ANY DEFICIENCY UP TO \$300.00 OR CREDIT ANY EXCESS IN THE FEES DUE WITH THIS DOCUMENT TO OUR DEPOSIT ACCOUNT NO. 04-0100

TECH CENTER 1600/2900

MAR 21 2002

RECEIVED

Customer No.:



07278

PATENT TRADEMARK OFFICE

Docket No.: 5862/11238US1

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Application of: Guadalupe Martinez Uria

Serial No.: 10/066,008

Filed: February 1, 2002

For: LIQUID PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATING BONE DISEASES

CLAIM FOR PRIORITY

Hon. Commissioner of  
Patents and Trademarks  
Washington, DC 20231

Sir:

Applicant hereby claims priority under 35 U.S.C. Section 119 based on

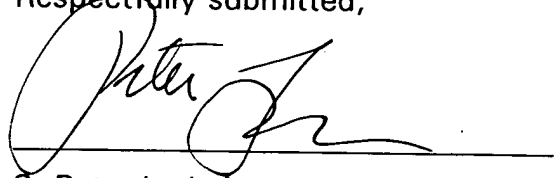
Argentina application No. P 01 01 06109 filed December 28, 2001.

BEST AVAILABLE COPY

A certified copy of the priority document is submitted herewith.

Dated: March 13, 2002

Respectfully submitted,

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Peter Ludwig", is written over a horizontal line.

S. Peter Ludwig  
Reg. No. 25,351  
Attorney for Applicant(s)

DARBY & DARBY P.C.  
805 Third Avenue  
New York, New York 10022  
212-527-7700

**BEST AVAILABLE COPY**

Docket No. 5862/11238US1

COPIA OFICIAL  
CONVENIO DE PARIS  
-Lisboa 1958-

10/066,008



REPUBLICA



ARGENTINA

TECH CENTER 160012900

MAR 21 2002

RECEIVED

*Ministerio de Economía  
y Obras y Servicios Públicos  
Instituto Nacional de la Propiedad Industrial*

## CERTIFICADO DE DEPOSITO

Acta Nº P-01 01-06109

El Comisario de la Administración Nacional de Patentes, certifica que con  
fecha 28 de DICIEMBRE de 20 01 se presentó a nombre de DUPOMAR  
S.A.C.I.F. CON DOMICILIO EN CAPITAL FEDERAL. REPÚBLICA ARGENTINA.

una solicitud de Patente de Invención relativa a COMPOSICION FARMACOLOGICA LIQUIDA  
PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES OSEAS Y PROCEDIMIENTOS PARA SU  
ELABORACION

cuya descripción y dibujos adjuntos son copia fiel de la documentación depositada en el  
Instituto Nacional de la Propiedad Industrial.

Se certifica que lo anexado a continuación en VEINTISIETE fojas es copia fiel de los  
registros de la Administración Nacional de Patentes de la República Argentina de los  
documentos de la solicitud de Patentes de Invención precedentemente identificada.

A PEDIDO DEL SOLICITANTE Y DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO EN  
LA CONVENCION DE PARIS (LISBOA 1958), APROBADO POR LEY 17.011, EXPIDO LA  
PRESENTE CONSTANCIA DE DEPOSITO EN BUENOS AIRES, REPUBLICA ARGENTINA, a  
los TREINTA Y UN dias del mes de ENERO de 2002,-

Ing. LUIS M. NOGUES  
COMISARIO  
Administración Nacional de Patentes



# Memoria Descriptiva de la Patente de Invención

## **Sobre:**

"COMPOSICION FARMACOLOGICA LIQUIDA PARA EL TRATAMIENTO DE  
ENFERMEDADES OSEAS Y PROCEDIMIENTOS PARA SU ELABORACION"

## **SOLICITADA POR:**

DUPOMAR S.A.C.I.F.

## **CON DOMICILIO EN:**

AV. JUAN B. JUSTO 4840, CP (1416)  
CAPITAL FEDERAL - ARGENTINA (AR)

**POR EL PLAZO DE 20 AÑOS**



5

10 La presente invención se refiere a una composición  
farmacológica líquida para el tratamiento de enfermedades óseas  
y procedimientos para su elaboración, más específicamente la  
invención se refiere a una composición para el tratamiento de las  
enfermedades del metabolismo óseo que comprende respecto del peso  
15 total de la composición entre un 0,05 y 35% en peso de un ácido  
Ibandrónico o las sales del mismo; entre 0,1 y 5 % en peso de un  
compuesto regulador de pH; entre 0,1 y 15 % en peso de un co  
solvente; entre 0,005 y 1,5 % en peso de un conservador; entre 1  
y 90 % en peso de agua deionizada; y excipientes y estabilizantes  
20 farmacológicos aceptables, donde la composición tiene un pH final  
entre 2 y 7. Donde dicha composición puede ser formulada para  
aplicaciones sublinguales que presentan un pH entre 2 y 3 o para  
aplicación entérica a un pH entre 6,5 y 7.

25



### Antecedentes

En las últimas décadas se ha observado un incremento en la incidencia de afecciones relacionadas con la pérdida de masa ósea, por ejemplo osteopenia u osteoporosis. Muchas de estas afecciones están relacionadas con patologías endócrinas o cáncer, tratamientos medicamentosos y menopausia. En este último caso el proceso se caracteriza por un alto recambio óseo, que afecta hasta un 25% de las mujeres postmenopáusicas. Cuando se consideran formas no tan severas como la osteopenia la incidencia se incrementa considerablemente. Todas estas afecciones óseas podrían englobarse dentro de las enfermedades óseas, en particular dentro de las que presentan desórdenes en el metabolismo del calcio.

En los últimos años se ha avanzado en el conocimiento, diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis involutiva senil, que a diferencia de las afecciones anteriores se caracteriza por un bajo recambio óseo modificando por lo tanto el enfoque terapéutico tradicional.

Existen en la actualidad gran cantidad de revisiones sobre el tema de osteoporosis, su prevención y tratamiento en las diferentes situaciones clínicas (Eastell, R. New England Journal of Medicine, 338: 736-746, 1998 y Lane, J. M. "Osteoporosis-Medical Prevention and Treatment". Spine, 22: 32-37, 1997).

Se considera que el suplemento de calcio es una condición necesaria pero no suficiente para el tratamiento de la



osteopenia/osteoporosis. El suministro de calcio y Vitamina D es la primera opción de tratamiento en las mujeres post menopáusicas.

Otros tipos de tratamientos incluyen: terapia de reemplazo hormonal, agonistas parciales estrogénicos (SERM), estimulantes de la síntesis ósea e inhibidores de la resorción ósea. Dentro del grupo de los inhibidores de la resorción ósea, los bifosfonatos tienen un lugar preponderante.

Los bifosfonatos son análogos del pirofosfato, tienen en su composición química una columna de fósforo-carbono-fósforo y se fijan a la superficie de los cristales de hidroxiapatita, particularmente en los sitios de remodelamiento activo del hueso.

Existen varias generaciones de bisfosfonatos. Dentro de la primera generación se encuentra el etidronato que se utiliza en prevención y tratamiento a dosis de 400 mg en ciclos de tres meses acompañados en el periodo de descanso por un suplemento de calcio de 800 a 1250 mg/día. El alendronato es otro medicamento que mostró tener efectividad cuando es administrado en forma oral conjuntamente con calcio y eventualmente con vitamina D. Este compuesto es útil tanto en prevención como en tratamiento, incrementando significativamente y a largo plazo la densidad mineral ósea y disminuyendo la incidencia de fracturas en pacientes con osteoporosis. Para prevención la dosis es de 5mg en ayunas al día y en tratamiento la dosis es de 10 mg en ayunas diariamente. Sin embargo, el alendronato presenta una tasa elevada de efectos colaterales, en particular esofagitis y gastritis. Por



lo tanto, este medicamento debe ser administrado en ayunas con el paciente en posición de pie y con una ingestión abundante de agua.

Este tipo de inconvenientes lo hace especialmente incómodo para el tratamiento de la osteoporosis general y en particular para la osteoporosis involutiva debido a que la misma se presenta en individuos gerontes. Debido a estos efectos adversos este debe ser administrado a dosis menores de 10 mg. Otros bifosfonatos son: el pamidronato, risedronato, zolendronato e ibandronato.

Los modernos bifosfonatos no halogenados (aminobisfosfonatos) actúan por diversos mecanismos como ser, competencia por los sitios de acción osteoclásticos a nivel de las superficies óseas libres, reducción del reclutamiento osteoclástico e incremento de la apoptosis de los osteoclastos.

El ibandronato se utiliza para el tratamiento de hipercalcemias neoplásicas y metástasis óseas en la forma de una solución inyectable. Se administra por la vía endovenosa a razón de 1 a 5 mg cada 1 a 6 meses, pudiendo también ser administrado por vía oral a dosis de 0,5 a 5 mg por comprimido según las indicaciones particulares.

La patente US N° 6.143.326 de Mockel divulga un método para tratar enfermedades óseas que comprende la administración oral de tabletas que contienen entre 0,1 a 100 mg de ibandronato. Es sabido que todos los tratamientos orales con ibandronato son especialmente complicados debido a una absorción gástrica pobre y a los efectos colaterales que producen. Dentro de estos efectos





se destaca su acción como irritantes esofágicos. Estos ibandronatos orales sólidos deben ser ingeridos bajo ciertas condiciones para disminuir sus efectos irritantes.

#### BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

Los inventores han realizado un desarrollo que resulta en un avance terapéutico significativo. Ellos han elaborado formas farmacéuticas no parenterales de Ibandronato, las cuales son de fácil administración, no presentan los efectos colaterales de los comprimidos como la intolerancia gástrica y son rápidamente absorbidas presentando, en las pacientes tratadas, excelentes resultados a nivel de marcadores bioquímicos de reabsorción y síntesis ósea.

Es por lo tanto un objeto de la presente invención proveer una composición farmacéutica líquida para el tratamiento de enfermedades óseas, donde dicha solución es una solución acuosa que comprende respecto del peso total de la composición entre un 0,05 y 35 % en peso de un ácido Ibandrónico o las sales del mismo; entre 0,1 y 5 % en peso de un compuesto regulador de pH; entre 0,1 y 15 % en peso de un co solvente; entre 0,1 y 1,5 % en peso de un conservador; entre 1 y 90 % en peso de agua deionizada; y excipientes y estabilizantes farmacológicos aceptables, donde la composición tiene un pH final entre 2 y 7. Donde el compuesto regulador de pH puede ser acetatos, fosfatos, citratos, ascorbatos



y sus bases o ácidos, preferentemente ácido cítrico o sus sales.

Donde el co solvente puede ser un glicol, glicerol o mezclas de los mismos, preferentemente el co solvente es propilenglicol.

En una realización preferida la composición de la invención comprende por cada 100 g de solución: entre 2 y 3,5 g de Ibandronato de sodio; entre 0,8 y 1,5 g de ácido cítrico monohidrato; entre 15 y 25 g de propilenglicol; y agua y excipientes farmacológicos aceptables, donde la composición tiene un pH final entre 2 y 3. Esta composición ha sido formulada para su aplicación como gotas sublinguales.

En otra realización preferida la composición de la invención comprende por cada 100 g de solución: entre 0,15 y 0,30 g de Ibandronato de sodio; entre 0,3 y 0,7 g de citrato de sodio; entre 6,5 y 9,5 g de propilenglicol; entre 0,002 y 0,05 g de nipasol; entre 0,001 y 0,10 g de nipagin; entre 1 y 2 g de sorbitol; y agua y excipientes farmacológicos aceptables, donde la composición tiene un pH final entre 6,5 y 7. Esta composición ha sido formulada para su aplicación como solución entérica.

Es otro objeto de la presente invención proveer un procedimiento para la elaboración de la composición de la invención, para su aplicación sublingual, cuyas etapas son:

- a) disolver el ácido cítrico en agua deionizada;
- b) agregar el Ibandronato a la solución obtenida en la etapa a) agitando hasta disolución total;
- c) agregar manteniendo la agitación el propilenglicol;



d) medir el pH de la solución y llevarlo, si es necesario a un pH entre 2 y 3;

e) llevar la solución a peso final con agua deionizada y esterilizarla pasándola por filtros de 0.22µ.

5 Es otro objeto de la presente invención proveer un procedimiento para la elaboración de la composición de la invención, para su aplicación entérica, cuyas etapas son:

a) disolver el nipagin y el nipasol en una cantidad de agua deionizada equivalente al 50% del volumen final de la formulación a una temperatura ente 70 y 85°C y bajo agitación;

10 b) dejar enfriar la solución hasta 35°C y agregar el sorbitol y el citrato de sodio agitando hasta disolución total;

c) agregar bajo agitación el propilenglicol;

15 d) agregar el Ibandronato de sodio y agitar hasta disolución total;

e) si es necesario llevar la solución a un pH entre 6,5 y 7.

#### Descripción detallada de la invención

20 Se realizó un estudio clínico comparativo con 9 pacientes de entre 49 y 53 años con un tiempo mínimo de menopausia de 18 meses y un máximo de 37 meses. Las pacientes fueron divididas al azar en 3 grupos. El grupo 1 fue tratado con la composición entérica de la invención que contenía ibandronato, cuya elaboración se muestra en el Ejemplo 2 y de acuerdo con el esquema de tratamiento

25



descripto en el Ejemplo 3. El grupo 2 fue tratado con la composición sublingual entérica de la invención que contenía ibandronato, cuya elaboración se muestra en el Ejemplo 1 y de acuerdo con el esquema de tratamiento descripto en el Ejemplo 3. El grupo 3 fue tratado con formulaciones orales sólidas de ibandronato de uso comercial cuyo esquema de tratamiento se describe en el Ejemplo 3.

La evaluación de los perfiles de acción de los tres compuestos de Ibandronato empleados en los estudios clínicos se realizó en base a la evolución de marcadores bioquímicos de reabsorción ósea (CT) y de síntesis ósea (FAO). En este estudio se consideró un 10% para la variación intraensayo y un 25% de variación para el método, se consideraron como significativas disminuciones de los niveles circulantes de CT del 50% o más, los cambios de menor magnitud se consideraron como irrelevantes.

Los resultados del estudio clínico comparativo realizado de acuerdo con lo descrito más abajo en el Ejemplo 3 mostraron que los valores de calcemia de las pacientes se encontraban dentro del rango de normalidad y sin variaciones significativas a lo largo de todo el estudio clínico. Los valores de calciuria también se mantuvieron dentro del rango de normalidad, pero con un ascenso significativo a los dos meses del inicio del tratamiento con calcio.

En las Tablas 1, 2 y 3 se muestran los valores individuales y la media  $\pm$  DS para los productos de degradación de C-telopéptidos



terminales de colágeno tipo I (CT), fosfatasa alcalina osteoespecífica (FAO) y PTH de las pacientes tratadas con la solución entérica de la invención, la solución sublingual de la invención y los comprimidos de uso tradicional.

Tabla 1

Evaluación de CT, FAO y PTH empleando la solución entérica de la invención

CT (pM)	Paciente IC	Paciente MS	Paciente FL	Media	DS
B1	8096	8781	1485	6120,7	4029,2
B2	6472	8463	1123	5352,7	3795,9
V7	5209	9115	1063	5129,0	4026,6
V14	4405	6154	893	3817,3	2679,3
V21	3833	5717	456	3335,3	2665,6
V28	3075	5385	238	2899,3	2577,9
V45	2905	5222	220	2782,3	2503,3
V60	2902	4478	164	2514,7	2182,9
V90	3075	4455	210	2580,0	2165,4
FAO (U/l)					
B1	61	37	22	40,0	19,7
B2	58	36	35	43,0	13,0
V7	59	34	33	42,0	14,7
V14	59	33	34	42,0	14,7
V21	55	37	33	41,7	11,7
V28	51	30	35	38,7	10,9
V45	58	32	33	41,0	14,7
V60	54	32	36	40,7	11,7
V90	46	32	34	37,3	7,6
PTH (Pg/ml)					
B1	36	19	47	34,0	14,01
B2	22	16	37	25,0	10,8
V90	20	15	23	19,3	4,0



Tabla 2

Evaluación de CT, FAO y PTH empleando la solución sublingual de la invención

C-TELO P1	Pac AC	Pac AB	Pac AE	Media	DS
B1	3152	4776	3585	3837,7	840,9
B2	2804	4059	3186	3349,6	643,3
V7	238	2500	800	1179,3	1177,7
V14	100	1856	793	916,3	884,4
V21	100	1236	703	679,7	568,4
V28	100	385	100	195,0	164,5
V45	100	528	100	242,7	247,1
V60	120	284	100	168,0	100,9
V90	100	192	100	130,7	53,1
FAO U/I					
B1	25	29	42	32,0	8,9
B2	25	22	35	27,3	6,8
V7	28	23	37	29,3	7,1
V14	24	23	34	27,0	6,1
V21	27	21	30	26,0	4,6
V28	27	20	30	25,7	5,1
V45	23	17	29	23,0	6,0
V60	22	18	27	22,3	4,5
V90	21	17	27	21,7	5,0
PTH Pg/ml					
B1	61	23	33	39,0	19,7
B2	47	19	33	33,0	14,0
V7					
V14					
V21					
V28					
V45					
V60					
V90	31	18	20	28,0	11,3



Tabla 3

Evaluación de CT, FAO y PTH empleando los comprimidos de uso tradicional

C-Telo pM	Pac ZU	Pac VS	Pac DF	Media	DS
B1	6097	4678	2487	4420,7	1818,7
B2	6032	4555	2423	5352,7	3795,9
V7	5670	4322	2211	4067,7	1743,5
V14	4010	4123	988	3040,3	1778,3
V21	3233	3456	776	2488,3	1487,1
V28	2944	3233	1120	2432,3	1145,7
V45	2789	3144	879	2270,7	1218,2
V60	2897	2980	928	2268,3	1161,5
V90	2321	2878	956	2051,7	988,9
FAO U/l					
B1	51	39	30	40,0	10,5
B2	48	39	29	38,7	9,5
V7	50	35	23	36,0	13,5
V14	49	37	24	36,7	12,5
V21	46	35	22	34,3	12,1
V28	42	32	21	31,7	10,5
V45	47	30	23	33,3	12,3
V60	43	27	24	31,3	10,2
V90	44	28	21	31,0	11,8
PTH Pg/ml					
B1	32	29	47	36,0	9,6
B2	29	23	46	32,7	11,9
V7					
V14					
V21					
V28					
V45					
V60					
V90	25	25	43	31	10,3

Se puede observar que dos de las pacientes tratadas con la composición entérica de Ibandronato (Tabla 1) mostraban niveles iniciales muy elevados de CT y todas presentaban una caída



definida de los niveles circulantes de este marcador, alcanzando los niveles mínimos a los 60 y 90 días de tratamiento. Esta expresión en la disminución de reabsorción ósea no alcanzó en promedio al 50% de los valores iniciales, si bien individualmente las pacientes IS y FL tuvieron caídas superiores al 50% del valor inicial.

Los niveles circulantes iniciales de FAO estaban elevados en dos de las pacientes, no registrándose variaciones significativas con el tratamiento. Las tres pacientes de este grupo mostraron valores iniciales de PTH normales, los cuales descendieron luego de la ingesta cálcica suplementaria.

Del análisis de los resultados de las pacientes tratadas con las gotas sublinguales de la invención (Tabla 2) surge que los niveles basales iniciales de CT eran elevados y que los mismos descendieron drásticamente entre los días 7 y 14 posteriores al inicio del tratamiento. La disminución de este marcador de reabsorción ósea alcanzó su mínimo nivel el día 28 del tratamiento, manteniéndose luego sin cambios significativos hasta la finalización del estudio clínico.

En relación a los niveles de FAO, como expresión de síntesis ósea, los valores basales estaban elevados en dos de las tres pacientes estudiadas, observándose un ligero pero sistemático descenso entre los días 45 y 60 del tratamiento.

El PTH se encontraba inicialmente elevado en una paciente, que descendió luego de la administración inicial de calcio.





Dos de las pacientes tratadas con los comprimidos de Ibandronato de uso tradicional (Tabla 3) mostraron niveles iniciales de CT elevados y todas mostraron una caída de los niveles circulantes de este marcador, alcanzando valores mínimos entre los 60 y 90 de tratamiento. Esta expresión de disminución de la reabsorción ósea no alcanzó al 50% de los valores iniciales en una de las pacientes y las otras dos mostraron caídas superiores al 50%.

Los niveles de FAO también mostraron estar inicialmente elevados, no registrándose variaciones significativas con el tratamiento, excepto una disminución hacia el final del período de estudio.

En las tres pacientes de este grupo los valores iniciales de PTH fueron normales, los cuales descendieron luego de la ingesta cálcica suplementaria.

No se registraron variaciones significativas en los exámenes complementarios realizados en los tres grupos de pacientes estudiados.

#### Análisis de los resultados pre y post tratamiento cálcico

Los niveles basales iniciales de CT estaban elevados en la mayoría de las pacientes como expresión de la reabsorción ósea incrementada propia de la osteoporosis post menopáusica que presentaban las pacientes. Los niveles posteriores a la



suplementación cálcica y previos a los tratamientos Ibandornato en sus diferentes formulaciones no fueron significativamente diferentes a los basales en los 3 grupos de estudio. Esto permite decir que el tratamiento cálcico, que puede haber mediado una reducción de PTH (según surge de los niveles circulantes de esta hormona registrados) no habría modificado per se los niveles de actividad anti reabsortiva ósea.

En relación a los niveles basales de FAO, siete de las nueve pacientes tenían niveles elevados, los cuales no se modificaron luego del período inicial de tratamiento cálcico.

Análisis de los resultados post tratamiento con Ibandronato en sus tres formulaciones

Cuando se compararon los valores de los marcadores bioquímicos luego de realizados los diferentes tratamientos (solución entérica, gotas sublinguales y comprimidos de uso tradicional) se observó respecto de los valores de CT que la solución entérica y los comprimidos mostraban un efecto similar, ambos producían una caída del orden del 50% o más en los valores de CT con muy poca influencia sobre FAO. El efecto sobre CT se hizo manifiesto después del día 28 de tratamiento.

Por otra parte, las gotas sublinguales tuvieron un efecto sobre CT mucho más intenso, con un descenso mayor al 90%, y dicho efecto se observó más tempranamente, tan precozmente como al día



7 del tratamiento, manteniéndose bajo hasta la finalización del tratamiento. Los efectos sobre FAO se hicieron evidentes a partir del día 45.

Estos resultados demuestran que las gotas sublinguales se diferencian claramente de la actividad de los comprimidos ya que las mismas provocan un descenso mucho mayor del parámetro de reabsorción ósea, este descenso es más precoz y tiene una mayor magnitud que el observado con la solución de ibandronato entérica y los comprimidos. La composición de gotas sublinguales de la invención logra una importante disminución del turn over óseo, sin pasaje esofágico y por lo tanto sin efectos colaterales; y a diferencia de las formulaciones endovenosas por una vía de fácil acceso, en especial para pacientes gerontes.

La composición líquida que contiene ibandronato de aplicación sublingual de la invención muestra tener una mejor absorción, esto se debe a que el principio activo es absorbido como ácido ibandrónico y no como sal. El principio activo se encuentra como ácido debido al pH de la composición que está entre 2 y 3). Además, la vía sublingual, facilita una mayor biodisponibilidad y un menor tiempo de concentración máximo, evitándose el efecto de primer paso.

Tal como se muestra en los Ejemplos la elaboración de la composición sublingual de la invención es simple comparada con otras formulaciones sólidas o inyectables, permitiendo mejorar los rendimientos productivos y economizar en costos.



Resulta evidente para cualquier experto en el arte que se puede utilizar en la formulación de la invención cualquier regulador de pH como ácido cítrico, citrato de sodio, ácido fosfórico, fosfatos; cualquier co solvente como propilenglicol, polietilenglicol, glicéridos de ácido hidroxisteárico; cualquier mejorador organoléptico como sorbitol, esencias, edulcorantes; cualquier conservador como nipagin, nipasol, ácido bórico, sales, amonios cuaternarios; cualquier otro excipiente farmacológicamente aceptable; sin alterar el espíritu de la presente invención.

Las composiciones de la invención pueden ser empleadas para el tratamiento de las siguientes enfermedades o desórdenes del metabolismo cálcico: a) osteoporosis primaria y secundaria (por ejemplo, post menopaúsica, involutiva senil, por corticoides, por insuficiencia renal, en pacientes sometidos a trasplante); b) prevención de metástasis óseas de diversas neoplasias; c) enfermedad de Pager; d) tratamiento de metástasis osteolíticas de diversos carcinomas; e) mieloma múltiple. Respecto de las dosis la solución de la invención puede ser aplicada a dosis de entre 2,5 y 5 mg por día para un tratamiento prolongado de la osteoporosis. Para el tratamiento de la Enfermedad de Paget se pueden aplicar a los pacientes dosis de entre 2,5 a 10 mg/día, durante un tiempo prolongado El mieloma múltiple puede ser tratado con dosis de entre 2,5 a 10 mg/día por tiempos prolongados. Se recomienda para la prevención y/o tratamiento de las metástasis osteolíticas dosis de entre 2,5 a 10 mg/día por largos períodos



de tiempo. Finalmente, es posible establecer otros esquemas de tratamiento que sean discontinuos..

Esta invención se encuentra mejor ilustrada según los siguientes ejemplos, los cuales no deben ser interpretados como una limitación impuesta al alcance de la misma. Por el contrario, debe entenderse claramente que puede recurrirse a otras realizaciones, modificaciones y equivalentes de la misma que luego de leerse la presente descripción, puede sugerir a aquéllos entendidos en el tema sin apartarse del espíritu de la presente invención y/o alcance de las reivindicaciones anexas.

Ejemplo 1: Preparación de la composición de la invención para aplicación sublingual

Para una composición de 100g se disolvieron 1200mg de ácido cítrico mono hidrato en una cantidad equivalente al 22% del peso final de la formulación de agua deionizada. Luego se agregó a la solución 2810mg de Ibandronato de sodio  $H_2O$  y se agitó hasta disolución total.

Manteniendo la agitación se agrego 20mg de propilenglicol. Posteriormente se evaluó el pH y se ajustó a 2,4. Se agregó agua deionizada en cantidad suficiente para llevar la formulación a 100g.

Finalmente la solución fue filtrada empleando filtros de 0,22 $\mu$ .



Ejemplo 1: Preparación de la composición de la invención para aplicación entérica

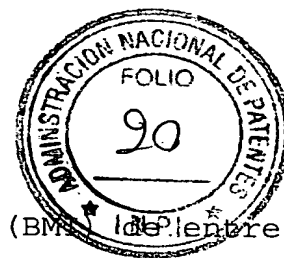
5           Para una composición de 100g se disolvieron 70mg de nipagin y 30mg de nipasol en una cantidad de agua deionizada equivalente al 50% del peso final de la formulación, a una temperatura de ---- °C y bajo agitación. Luego se dejó enfriar la solución hasta alcanzar una temperatura de 35 °C y se agregó 1666,7mg de sorbitol  
10 y 500mg de citrato de sodio y se continuó agitando hasta disolución total.

Manteniendo la agitación se agregó 8,33ml de propilenglicol. Posteriormente se agregó 281,25 mg de Ibandronato de sodio y se continuó agitando hasta disolución total.

15           Finalmente se evaluó el pH y se ajustó a 7,0. Se agregó agua deionizada en cantidad suficiente para llevar la formulación a 100g.

Ejemplo 3 Estudios clínicos comparativos

20           El estudio clínico comparativo se realizó en 9 pacientes de entre 49 y 53 años con un tiempo mínimo de menopausia de 18 meses y un máximo de 37 meses. La ingestión diaria de calcio elemental oscilaba entre 570 y 680 mg. Todas las pacientes tenían un  
25 diagnóstico positivo de osteoporosis evaluado por densitometría



ósea con una relación de Índice de Masa corporal (BMI) de entre 19 y 25. El diagnóstico de osteoporosis se definió de acuerdo con el informe 843 de la OMS.

Se excluyeron del ensayo las pacientes que presentaban:

5 enfermedades del metabolismo fosfocálcico distinto de osteoporosis, hiperparatiroidismo, hipoparatiroidismo, osteomalacia, litiasis renal recidivante, hipercalciuria idiopática, hipercorticalismo, hipertiroidismo, antecedentes de hieprgonadismo en edad reproductiva, hiperprolactinemia,

10 insuficiencia renal, osteodistrofia renal, neoplasias de cualquier origen, síndrome de malabsorción, artritis reumatoidea, espodilitis anquilosante, mieloma múltiple, enfermedades hematológicas crónicas, porfirias, diabetes mellitas tipo I o II, alcoholismo y otras adicciones, tratamiento crónico con

15 corticoides, hormonoterapia tiroidea en dosis inhibitorias prolongadas por más de dos años, anticonvulsivantes, heparina, anticoagulantes no heparínicos, antiulcerosos y alcalinos, demencias, deterioros cognitivos, úlceras gastroduodenales, esofagitis, gastritis, insuficiencia hepática, cardiopatías y/o

20 neuropatías descompensadas.

A cada paciente se le efectuó inicialmente anamnesis alimentaria, controles generales de laboratorio y densitometría ósea (DMO). Los estudios de control de laboratorio se realizaron a partir de suero o plasma que se conservó a -20°C hasta su

25 utilización.



A partir del inicio de los estudios las pacientes recibieron un complemento diario de 1.000 mg de calcio elemental en forma de una suspensión de citrato de calcio (Citramar® Suspensión conteniendo 100 mg de calcio elemento/ml).

5           A los 60 días de iniciado el tratamiento con suplemento diario de calcio se tomaron muestras sanguíneas de las pacientes y se las separó en tres grupos:

10           Grupo 1) tres pacientes que recibieron 2,5 mg/día de Ibandronato en forma entérica (composición de la invención en solución entérica).

          Grupo 2) tres pacientes que recibieron 2,5 mg/día de ibandronato en la forma sublingual (composición de la invención en gotas sublinguales).

15           Grupo 3) tres pacientes que recibieron 2,5 mg/día de Ibandronato en la forma de comprimidos de uso tradicional.

20           Las pacientes de los tres grupos fueron tratadas durante un período de tiempo de 90 días y en todos los casos la administración de los compuestos se realizó en ayunas, luego de un ayuno nocturno. Las pacientes del grupo c) realizaron la toma de los comprimidos con abundante ingestión de agua, tal como se recomienda para este compuesto y en posición de pie manteniendo la misma durante los siguientes 30 minutos.

25           Durante los 90 días de duración del tratamiento se tomaron muestras de sangre a los días 7, 14, 21, 28, 45, 60 y 90, y el suero y plasma se conservó a -20°C hasta su utilización. El





procesamiento de las muestras consistió de:

Hemograma y hepatograma.

Niveles circulantes de calcio total, expresados en mg/100ml - valores normales 8,6 a 10,2 mg/100ml.

5 Excreción de calcio urinario por día, expresado en mg/24 horas - valores normales 100 a 350 mg/día, empleando un equipo BM/Hitachi 704/911.

10 Niveles circulantes de PTH intacta, expresada en pg/ml - valores normales 9 a 55, (variación intraensayo 3,5% e interensayo 4,6%), utilizando un equipo DSL-800 de Diagnostic System Laboratorios, Texas, USA.

15 Niveles séricos de fosfatasa alcalina osteoespecífica, expresados en U/l - valores normales 11,6 a 29,6 U/l (variación intra e interensayo 3,9% y 7,6% respectivamente), utilizando un equipo Alkphase-B de Metra Biosystem Inc., CA, USA.

20 Niveles séricos de producto de degradación de C-telopéptido terminal de colágeno tipo I, expresados en pM - valores normales 1200 a 3410 pM, (variación intra e interensayo de 6,1% y 7,1% respectivamente), utilizando un equipo FERUM Cross Laps de Osteometer Bio Tech, Dinamarca.

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descrito y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1. Una composición farmacológica líquida para el tratamiento de enfermedades óseas caracterizada porque es una solución acuosa que comprende respecto del peso total de la composición entre un 0,05 y 35 % en peso de un ácido Ibandrónico o las sales del mismo; entre 0,1 y 5 % en peso de un compuesto regulador de pH; entre 1 y 15 % en peso de un co solvente; entre 0,005 y 1,5 % en peso de un conservador; entre 1 y 90 % en peso de agua deionizada; y excipientes y estabilizantes farmacológicos aceptables, donde la composición tiene un pH final entre 2 y 7.

2. La composición farmacológica líquida de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** porque el compuesto regulador de pH es seleccionado del grupo comprendido por acetatos, fosfatos, citratos, ascorbatos y sus bases o ácidos.

3. La composición farmacológica líquida de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado** porque el compuesto regulador del pH es el ácido cítrico o su sal de sodio.

4. La composición farmacológica líquida de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque el co solvente es



seleccionado del grupo comprendido por glicoles, glicérol y mezclas de los mismos.

5 5.La composición farmacológica líquida de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizada** porque el co solvente es propilenglicol.

6.La composición farmacológica líquida de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** porque el conservador es seleccionado del grupo comprendido por nipagin y nipasol.

10 7. La composición farmacológica líquida de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** porque comprende cada 100 g de solución:

entre 2 y 35 g de Ibandronato de sodio;

entre 0,8 y 1,5 g de ácido cítrico mono hidrato;

15 entre 15 y 25 g de propilenglicol; y agua y excipientes farmacológicos aceptables, donde la composición tiene un pH final entre 2 y 3.

8.La composición farmacológica líquida de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** porque comprende cada 100 g de solución:

20 entre 0,15 y 0,30 g de Ibandronato de sodio;

entre 0,3 y 0,7 g de citrato de sodio;

entre 6,5 y 7,5 g de propilenglicol;

entre 0,001 y 0,1 g de nipagin;

entre 0,002 y 0,5 g de nipasol;

25 entre 1 y 2 g de sorbitol; y agua y excipientes



farmacológicos aceptables, donde la composición tiene un pH final entre 6,5 y 7.

9. Un procedimiento para la elaboración de la composición de la reivindicación 7, **caracterizado** porque comprende las etapas de:

- a) disolver el ácido cítrico en agua deionizada;
- b) agregar el Ibandronato a la solución obtenida en la etapa a) agitando hasta disolución total;
- c) agregar el propilenglicol mientras se mantiene dicha agitación;
- d) medir el pH de la solución y llevarlo, si es necesario a un pH entre 2 y 3;
- e) llevar la solución a peso final con agua deionizada y esterilizarla pasándola por filtros de 0.22µ

10. Un procedimiento para la elaboración de la composición de la reivindicación 8, **caracterizado** porque comprende las etapas de:

- a) disolver el nipagin y el nipasol en una cantidad de agua deionizada equivalente al 50% del volumen final de la formulación a una temperatura entre 70 y 85°C y bajo agitación;
  - b) dejar enfriar la solución hasta 35°C y agregar el sorbitol y el citrato de sodio agitando hasta disolución total;
  - c) agregar bajo agitación el propilenglicol;
  - d) agregar el Ibandronato de sodio y agitar hasta disolución total;
  - e) si es necesario llevar la solución a un pH entre 6,5 y 7
11. Un procedimiento para preparar la composición



farmacológica- de la reivindicación 1, caracterizado porque comprende las siguientes etapas:

- a) disolver el regulador de pH en agua deionizada;
- b) agregar el Ibandronato a la solución obtenida en la etapa
- 5 a) agitando hasta disolución total;
- c) agregar el co solvente mientras se mantiene dicha agitación;
- d) medir el pH de la solución y llevarlo, si es necesario a un pH entre 2 y 3;
- 10 e) llevar la solución a peso final con agua deionizada y esterilizarla pasándola por filtros de 0.22µ

*E. Herrera*  
ABRIL E. GERRON MORGENTHAU  
AL. 216

RESUMEN

Una composición farmacológica líquida para el tratamiento de enfermedades óseas y procedimientos para su elaboración, la composición comprende respecto del peso total de la composición entre un 0,05 y 35% en peso de un ácido Ibandrónico o las sales del mismo; entre 0,1 y 5 % en peso de un compuesto regulador de pH; entre 0,1 y 15 % en peso de un co solvente; entre 0,1 y 1,5 % en peso de un conservador; entre 1 y 90 % en peso de agua deionizada; y excipientes y estabilizantes farmacológicos aceptables, donde la composición tiene un pH final entre 2 y 7. Donde dicha composición puede ser formulada para aplicaciones sublinguales que presentan un pH entre 2 y 3 o para aplicación entérica a un pH entre 6,5 y 7.

BEST AVAILABLE COPY

LA PRESENTE DOCUMENTACION  
CONSTA DE 27 FOJAS Y ES COPIA  
FIEL DE LA QUE OBRA EN LA  
ADMINISTRACION NACIONAL DE  
PATENTES.

Buenos Aires, 31-01-02

BEST AVAILABLE COPY